



Slaap-waak ritme stoornissen bij veroudering en dementie

*Eus J.W. van Someren, R.F. Riemersma, R.J.E.M. Raymann en D.F. Swaab
Nederlands Instituut voor Hersenonderzoek, Meibergdreef 33, 1105 AZ
Amsterdam.*

E-mail: e.van.someren@nih.knaw.nl

Circadiane ritmes (dag-nacht ritmes, 24-uurs ritmes) komen voor in vrijwel alle fysiologische processen en gedragingen. Voorbeelden hiervan zijn hormoonspiegels, lichaamstemperatuur, slapen en waken. De hypothalamische suprachiasmatische nucleus (SCN) speelt een centrale rol in het genereren en reguleren van deze circadiane processen. Schade aan de SCN gaat zowel bij dieren als bij mensen gepaard met een fragmentatie van periodes van rust en activiteit. Een soortgelijke fragmentatie is in sterkere mate aanwezig bij sommige patiënten met de ziekte van Alzheimer. Het optreden van nachtelijke onrust geeft een zware belasting voor de verzorger en is daarmee belangrijke factor in de beslissing om de patient in een verpleeghuis op te laten nemen.

In humaan en dierlijk hersenmateriaal werd aangetoond dat neuronen in de SCN op een hoge leeftijd tekenen van verminderde activiteit vertonen; een fenomeen dat in nog veel sterkere mate en op vroegere leeftijd gevonden wordt bij de ziekte van Alzheimer. In deze voordracht wordt verslag gedaan van studies naar niet-farmacologische strategieën om verstoorde ritmes te behandelen. Omdat de licht-prikkels die de SCN informeren over het externe dag-nacht ritme afnemen bij veroudering en de ziekte van Alzheimer, werd op grond van het 'Use it or lose it'-concept verondersteld dat een gebrek aan prikkels een rol zou kunnen spelen bij de neuronale atrofie van de SCN en dat additionele stimulering van het circadiane systeem een rationele behandeling van ritme-stoornissen zou kunnen zijn. De rust-activiteits-ritmes van patiënten werden daartoe voor-, tijdens- en na afloop van een SCN-stimulerende behandelingen met behulp van actigrafie vastgelegd.

Uit een eerste studie bij Alzheimer patiënten bleek dat een geringe hoeveelheid lichamelijke activiteit en een geringe blootstelling aan helder omgevingslicht de belangrijkste voorspellers voor het optreden van circadiane stoornissen waren. Deze bevindingen ondersteunen het idee dat de SCN een centrale rol speelt bij circadiane ritme stoornissen, en wijzen daarnaast op mogelijke behandel-strategieën, namelijk het verhogen van de hoeveelheid omgevingslicht en fysieke activiteit. Vervolgens werden rust-activiteits ritmen voor-, tijdens- en na het discontinueren van de licht-behandeling met actigrafie vastgelegd. De toegenomen lichtintensiteit bewerkstelligde een tijdelijke verbetering in de koppeling van het ritme aan externe Zeitgebers bij demente ouderen met een redelijk tot goede visus, terwijl de behandeling geen effect had bij demente patiënten met ernstige visus stoornissen. Deze bevinding maakt een placebo-effect van licht zeer onwaarschijnlijk, en suggereert dat de degenererende SCN ook bij demente patiënten voldoende plasticiteit heeft behouden voor een toegenomen functionaliteit bij extra prikkeling. De bevinding sluit ook goed aan bij eerder dieronderzoek waarin werd aangetoond dat extra omgevingslicht de verzwakte amplitude van

het 24-uurs ritme in het slaap-waak gedrag van oude ratten kan herstellen tot het nivo van jonge ratten, en dat degeneratie van neuronen in de SCN cellen werd tegengegaan . Van belang is te vermelden dat behandeling met helder licht niet gepaard gaat met de negatieve bijwerkingen die zo kenmerkend zijn voor de behandeling van slaapstoornissen met sedativa. Integendeel, de behandeling lijkt een gunstig effect te hebben op cognitief functioneren, gedragsstoornissen, en stemming. Wat betreft dit laatste is de interactie tussen de SCN en de hypothalamus-hypofyse-bijnier (HPA) as waarschijnlijk van groot belang.

Door de rotatie van de aarde zijn niet alleen licht-donker cycli, maar ook temperatuur cycli alom aanwezig geweest gedurende de evolutionaire ontwikkeling van de neuronale systemen die verantwoordelijk zijn voor de regulatie van slapen en waken. Het is opvallend dat veel van de hierbij betrokken hersengebieden gevoelig blijken voor veranderingen in de temperatuur van de huid en de kern van het lichaam. Recente bevindingen tonen aan dat de overgang van waken naar slapen sterk samenhangt met veranderingen in de temperatuur van de kern en de huid . Voorlopige resultaten tonen aan dat ook manipulatie van het circadiane ritme in lichaamstemperatuur een effectieve prikkel voor het verbeteren van het slaap-waak ritme bij ouderen is.

1. Kräuchi K et al. (1999) *Nature* 401:36-37; **2.** Lucassen PJ et al. (1995) *Brain Res* 693:261-266; **3.** Swaab DF (1991) *Neurobiol Aging* 12:317-324; **4.** Van Someren EJW (2000) *Chronobiol Int* 17:313-354; **5.** Van Someren EJW et al. (1996) *Biol Psychiatry* 40:259-270; **6.** Van Someren EJW et al. (1997) *Biol Psychiatry* 41:955-963; **7.** Witting W et al. (1993) *Brain Res Bull* 30:157-162